

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 199 22 942 A 1

61 Int. Cl.7:
C 12 M 1/42
C 12 N 13/00
C 12 N 11/00

21 Aktenzeichen: 199 22 942.2
22 Anmeldetag: 14. 5. 1999
43 Offenlegungstag: 30. 11. 2000

71 Anmelder:
Epigenomics GmbH, 10435 Berlin, DE
74 Vertreter:
Schubert, K., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
10119 Berlin

72 Erfinder:
Braun, Aron, 10119 Berlin, DE

56 Entgegenhaltungen:
Sampsel, J.B., Digital micromirror device and its application to projection displays. In: J. Vac. Sci. Technol. B12, 1994, 3242-6;
Offner, A., New concepts in projection masks aligners. In: Optical Engineering 14, 1975, 130-2;
Foder, S.P., A. et al., Light-directed, Spatially addressable parallel chemical synthesis. In: Science 251, 1991, 767-73;
Pease, A.C. et al., Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA-sequence analysis. In: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1994, 5022-6;
McFall, G.H. et al., The efficiency of light-directed synthesis of DNA arrays on glass substrates. In: J. Am. Chem. Soc. 119, 1997, 5081-90;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Vorrichtung und Verfahren zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen

61 Es wird eine Vorrichtung und ein Verfahren zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen beschrieben, umfassend mindestens eine Anordnung von einzeln in ihrer Ausrichtung variabel ansteuerbaren Spiegeln und einer Lichtquelle, deren Licht über die Spiegel und eine gegebenenfalls vorschaltende Optik dynamisch auf einzelne Punkte einer Oberfläche fokussiert werden kann.

Die Vorrichtung ist insbesondere zur Belichtung von DNA-, PNA- oder Peptid-Chips geeignet

DE 199 22 942 A 1

DE 199 22 942 A 1

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen.

DNA-Chips sind kleinste, meist planare Oberflächen, auf welchen räumlich geordnet eine große Anzahl verschiedener Oligomere (kurze, einsträngige DNA-Moleküle) angebracht sind. Solche Chips werden beispielsweise zur parallelen Erkennung zahlreicher DNA-Sequenzen in einer präparierten Gewebeprobe verwendet. Dazu benetzt man die Chipoberfläche mit einer Lösung von einsträngigen DNA-Stücken aus der Gewebeprobe, worauf sich komplementär passende DNA-Stücke aus der Lösung an die entsprechenden, an die Chipoberfläche angebrachten Oligomere anlagern (Hybridisierung). Danach bestimmt man mit einer geeigneten Methode wie z. B. Fluoreszenzmarkierung, an welchen Stellen auf dem Chip eine Hybridisierung stattgefunden hat. Wenn man weiss, wo auf dem Chip welche Oligomere angebracht sind, kann man somit Rückschlüsse auf DNA-Sequenzen in der Gewebeprobe machen. Dazu definiert man in der Regel auf der Chip-Trägerfläche ein dichtes rechtwinkliges Raster. Auf jedem Rasterpunkt ist in Form eines kleinen Flecks genau eine Sorte von Oligomer angebracht. Die maximal mögliche Anzahl von verschiedenen DNA-Sequenzen auf dem Chip ist demzufolge gleich der Anzahl der Rasterpunkte. Da man möglichst viele Sorten von Oligomeren auf einen Chip aufbringen will, die Chips aber gleichzeitig so klein wie möglich sein sollten, um effektiv hybridisiert werden zu können, ist es ein wichtiges Ziel bei der Herstellung von DNA-Chips, eine möglichst hohe Rasterdichte zu erreichen.

Im Stand der Technik sind verschiedene Verfahren zur DNA-Chip Herstellung bekannt.

1) Alle Oligomere werden auf herkömmliche Weise einzeln im Reagenzglas synthetisiert und danach an den vorgesehenen Rasterpunkten auf den Träger aufpipettiert, typischerweise von einer automatischen Micropipettieranlage. Diese Methode ist sehr aufwendig und teuer, da jedes Oligomer einzeln hergestellt bzw. gekauft und von Hand der Pipettieranlage zugeführt werden muss. Die Rasterdichte ist durch die hohe Winkelungenauigkeit der heute verfügbaren, typischerweise piezoelektrischen Mikropipetten stark limitiert.

2) Die Oligomere werden mit Hilfe einer automatischen Mikropipettieranlage direkt auf dem Chip synthetisiert. Auf jedem Rasterpunkt wird die dort vorgesehene Oligomerkette Baustein für Baustein (Nukleobasen) aufgebaut. Das chemische Verfahren ist grundsätzlich das selbe wie bei der herkömmlichen Oligomer-Synthese im Reagenzglas. Der Unterschied ist, dass alle Oligomere gleichzeitig, von einer einzigen automatischen Anlage direkt am vorgesehenen Bestimmungsort hergestellt werden. Die bei Methode 1) separaten Arbeitsschritte Oligomer-Synthese und Micropipettierung werden somit zu einem einheitlichen Arbeitsschritt zusammengefasst. Diese in situ Synthese läuft normalerweise wie folgt ab: Auf einem vorpräparierten Substrat tropft der Pipettierautomat sequentiell auf jedem Rasterpunkt die dort vorgesehene erste Nukleobase auf. Dies ist mechanisch nicht sehr aufwendig, da es nur 4 verschiedene Nukleobasen (C, T, G, A) gibt. Man kann dafür z. B. 4 aneinandergekoppelte Micropipetten verwenden. Nach dem Auftragen des ersten Nukleosidbausteins auf jedem Rasterpunkt wird das Substrat gewaschen und nach einem "Capping Schritt" die Schutzgruppen an den 5'-OH Funktionen entfernt, um die Reaktion mit dem jeweils nachfolgenden Nukleosidbaustein zu ermöglichen. Danach wird an jedem Rasterpunkt die zweite Nukleobase aufpipettiert. Das Substrat wird dann

wieder gewaschen und entschützt. Auf diese Weise baut man Schritt für Schritt auf jedem Rasterpunkt die jeweils erforderlichen Oligomerketten auf. Diese Methode ist nicht besonders schnell, da nacheinander auf jedem Rasterpunkt für jede Nukleobase neu pipettiert werden muss. Wie bei Methode 1) ist die Rasterdichte durch die Ungenauigkeit der Micropipetten beschränkt. Die Ungenauigkeit wirkt sich hier noch schlimmer aus, da jeder Rasterpunkt mehrmals nacheinander auf möglichst identische Weise getroffen werden muss.

3) Die Oligomere werden wie bei 2) direkt auf Träger synthetisiert, die gezielte Anbindung der richtigen Nukleobasen an den richtigen Rasterpunkten geschieht jedoch durch eine vollkommen parallele, photolithographische Technik anstelle von sequenziellen, zielgenauen Pipettierschritten. Das Verfahren basiert darauf, dass man mit Licht einer bestimmten Wellenlänge gezielt die 5'-OH Schutzgruppen von Oligonukleotiden entfernen kann. Durch geeignete örtliche Bestrahlungsmuster kann man somit Oligonukleotid-Enden an genau jenen Rasterpunkten reaktionsfähig machen, an denen man im nächsten Schritt eine neues Nukleosid anbringen will. Bei vollständiger Benetzung der Chipoberfläche mit einer Nukleotidbaustein-Lösung wird somit nur an den vorher belichteten Stellen ein Nukleotidbaustein angebunden, alle unbelichteten Stellen bleiben unverändert. Die örtlichen Belichtungsmuster werden erzeugt, indem man eine microphotographische schwarzweiss Maske zwischen dem Substrat und der Lichtquelle positioniert, die alle Rasterstellen abdeckt, die nicht reaktionsfähig gemacht werden sollen. Die Verlängerung der Oligomerketten auf allen Rasterpunkten um eine Nukleobase geschieht demnach wie folgt: Mit Hilfe einer ersten Maske werden genau jene Rasterpunkte belichtet, welche um die erste der 4 möglichen Sorten von Nukleobasen (z. B. C) erweitert werden müssen. Danach wird der Chip mit einer Lösung des entsprechenden Nukleotidbausteins benetzt, worauf nur die belichteten Punkte um diese Base verlängert werden. Da die neu angebundenen Basen noch alle über eine Schutzgruppe verfügen, werden sie in den folgenden Schritten nicht weiter reagieren, bis ihre Schutzgruppen durch eine weitere Belichtung abgespalten werden. Nach diesem Reaktionsschritt wird der Chip gewaschen. Nun werden mit Hilfe einer zweiten Maske genau jene Rasterstellen belichtet, welche um die zweite der 4 möglichen Sorten von Nukleobasen (z. B. T) erweitert werden müssen. Darauf wird der Chip wiederum mit einer Lösung des entsprechenden Nukleotidbausteins benetzt und die belichteten Stellen dadurch um diese Base verlängert. Genauso verfährt man für die verbleibenden zwei Basen (z. B. G und A). Für die Verlängerung aller Oligomere um eine Nukleobase benötigt man demzufolge vier Belichtungsschritte bzw. 4 Photomasken. Diese Methode ist wegen der hohen Parallelität sehr effizient, zudem ist sie wegen der hohen Präzision, die mit Photolithographie erreicht werden kann, geeignet, um sehr hohe Rasterdichten zu erzielen. Allerdings ist die Methode sehr aufwendig und somit teuer, da man für die Herstellung einer bestimmten Sorte von Chip zuerst eine grosse Anzahl von Photomasken erzeugen muss. Bei hohen Rasterdichten werden zudem hohe Anforderungen an die Positionierungsgenauigkeit der Masken während der Belichtung gestellt, die effizient nur durch Verwendung von teuren Apparaturen erfüllt werden können.

4) Es wird dasselbe Verfahren angewandt wie bei 3), nur verwendet man anstelle der grossen Zahl von photographischen Masken eine einzige, transmissive Flüssigkristallanzeige, die elektronisch angesteuert wird und als dynamische Maske dient. Diese Methode ist einfach und billig, da keine photographischen Masken erzeugt werden müssen und das

Positionierungsproblem entfällt. Ein mögliches Problem dieser Methode ist der limitierte optische Kontrast der heute verfügbaren Flüssigkristallanzeigen (maximal 1 : 100). Das Lichtintensitätsverhältnis zwischen belichteten und abgedeckten Punkten wird dadurch reduziert, was eine Ausbeuterverminderung bei der Oligomersynthese zur Folge haben kann.

Diese Methoden nach dem Stand der Technik weisen eine Reihe von Nachteilen auf. Unter den oben beschriebenen Herstellungsmethoden für DNA-Chips ist die photolithographische Methode mit dynamischen Flüssigkristall-Masken die einzige, die eine einfache, billige und zuverlässige Herstellung von Chips mit hoher Rasterdichte erlaubt. Die beschränkte Lichtdurchlässigkeit der Flüssigkristallanzeigen, besonders im oft wichtigen UV-Bereich hat jedoch eine Verminderung der Belichtungsleistung und somit des Wirkungsgrades des Systems zur Folge. Dadurch wird die notwendige Belichtungszeit erheblich höher, als mit der jeweils gegebenen Lichtquelle nötig wäre. Zudem hat der mangelhafte Kontrast der Flüssigkristallanzeigen eine Verminderung der Qualität der Oligomerpunkte zur Folge, was letztendlich die Detektionsempfindlichkeit des Chips vermindert.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung zu schaffen, welche die Nachteile des Standes der Technik überwindet. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines weiteren Verfahrens zur photolithographischen Belichtung biologischer Stoffe.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Hauptanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den abhängigen Unteransprüchen gekennzeichnet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Vorrichtung zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen gelöst, umfassend mindestens eine Lichtquelle, eine Anordnung von mehr als Einhundert kleiner Spiegel und eine Steuerungseinheit, wobei jeder der Spiegel unabhängig voneinander ansteuerbar ist.

Die Aufgabe wird also durch eine Vorrichtung zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen gelöst, umfassend mindestens eine Lichtquelle, eine Anordnung von mehr als Einhundert kleinen Spiegeln und eine Steuerungseinheit, wobei durch den unabhängig voneinander ansteuerbaren Neigungswinkel jedes einzelnen Spiegels beliebige Belichtungsmuster auf der Reaktionsoberfläche erzeugbar sind.

Bevorzugt ist hierbei, daß die Lichtquelle monochromatisches oder kontinuierliches Licht in einem Wellenlängenbereich von 100 bis 800 nm aussendet.

Insbesondere ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß die Lichtquelle ein Laser, eine Leuchtdiode, eine Metaldampflampe, eine Gasentladungslampe, eine Gasanregungslampe, eine Glühfadenlampe oder eine Lichtbogenlampe ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß zu belichtende Stoffe auf einem separaten Träger angeordnet sind.

Insbesondere bevorzugt ist es, daß zu belichtende Stoffe auf einem separaten Träger angeordnet sind, wobei dieser Träger ein DNA-Chip, ein PNA-Chip oder ein Peptid-Chip ist.

Weiterhin ist erfindungsgemäß vorgesehen, daß die Vorrichtung zusätzlich mindestens einen Detektor umfaßt.

Bevorzugt ist hierbei, daß mindestens einer der Detektoren derart angeordnet ist, daß dieser das zur Belichtung verwendete Licht erfaßt und/oder mindestens ein Detektor derart angeordnet ist, daß dieser das von den belichteten Stoffen reflektierte und/oder durch Fluoreszenz erzeugte Licht erfaßt und daß zur Lichtführung für die Detektoren gegebenenfalls Spiegel oder Anordnungen von einzeln ansteuerbaren

ren Spiegeln vorgesehen sind.

Weiterhin ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß die Detektoren CCD-Detektoren und/oder CCD-Kameras sind.

Erfindungsgemäß ist ferner vorgesehen, daß die einzeln ansteuerbaren Spiegel auf Lichtleiter, beispielsweise je eine Glasfaser eines Glasfaserbündels gerichtet sind, welche dann je auf einen bestimmten Punkt des eigentlichen Trägers ausgerichtet sind.

Bevorzugt ist ferner, daß zur Fokussierung des von den einzelnen Spiegeln reflektierten Lichts auf bestimmte Punkte des Reaktionsträgers eine Optik zwischen die Anordnung von Spiegeln und den Träger angeordnet ist.

Ganz besonders bevorzugt ist es erfindungsgemäß, daß die Lichtquelle ein solches Spektrum von Wellenlängen emittiert, welches die Entschützung von Nukleotiden, Nukleotidanaloga und Peptid-Nukleinsäure Bausteinen zur Kettenverlängerung und zum Aufbau von Oligomeren bewirkt und daß zwischen dieser Lichtquelle und dem Substrat eine Anordnung von einzeln ansteuerbaren Spiegeln angeordnet ist, welche jeweils durch gezielte Ansteuerung selektiv Licht nur auf gezielt ausgewählte Punkte des Substrates ablenken und daß hinter den Spiegeln die Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, präzise und starr positioniert ist und daß die Festphase, auf welcher die Oligomersynthese stattfindet, in einer Kammer angeordnet ist, in die durch weitere Vorrichtungen die zur DNA oder PNA Synthese notwendigen Lösungen und/oder Reagenzien an diese Festphase heranführbar sind.

Ferner ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß man als Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, einen separaten Träger anordnet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen, wobei man diese auf einer Oberfläche anordnet und mittels Licht, welches durch einzeln ansteuerbare Spiegel gezielt reflektiert wird und aus einer Lichtquelle stammt, welche auf die Anordnung von Spiegeln – nicht aber die zu belichtende Oberfläche – gerichtet ist, belichtet, wobei man jeden Punkt, auf welchen wahlweise von einem der Spiegel Licht reflektiert werden kann, unabhängig von den anderen Punkten belichtet, wobei man das Belichtungsmuster mittels einer Steuerungseinheit vorwählt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist hierbei, nämlich zur Belichtung von DNA- oder PNA-Chips, daß man Licht der Wellenlängen verwendet, welches die Entschützung von Nukleotiden, Nukleotidanaloga und Peptid-Nukleinsäurebausteinen zur Kettenverlängerung und zum Aufbau von Oligomeren bewirkt und daß man zwischen dieser Lichtquelle und dem Substrat ein Bündel von Lichtleiterfasern anordnet, in welche jeweils durch gezielte Ansteuerung selektiv Licht eingekoppelt wird und daß man hinter dem Lichtleiterbündel die Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, präzise und starr positioniert und daß man die Festphase, auf welcher die Oligomersynthese stattfindet, in einer Kammer anordnet, in die man durch weitere Vorrichtungen die zur DNA oder PNA Synthese notwendigen Lösungen und/oder Reagenzien an diese Festphase heranführt.

Insbesondere ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß man nach erfolgter Oligomerisierung auf den DNA- oder PNA-Chips weiterhin die nachfolgenden Hybridisierungen mit einer Ziel-DNA durchführt.

Bevorzugt ist naturgemäß auch ein erfindungsgemäßes Verfahren, wobei man zur Durchführung des Verfahrens eine erfindungsgemäße Vorrichtung wie oben beschrieben verwendet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung eine einfache und preiswerte

photolithographische Herstellung von DNA-Chips hoher Rasterdichte mit einem Belichtungs-kontrast von weit über 1 : 300 und einer viel höheren Lichteffizienz als bisher möglich ermöglichen. Dadurch wird erstmals die einfache Produktion von qualitativ hochstehenden DNA-Chips in jedem beliebigen Labor möglich.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das Verfahren lösen die gestellte Aufgabe auf völlig neuartige Art und Weise durch Kombination kommerziell erhältlicher Komponenten. Es ermöglicht die billige Herstellung von DNA-Chips in einer Qualität, wie sie vorher nicht möglich war.

Das grundlegende Konzept der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des Verfahrens besteht darin, dass man ein bestimmtes Belichtungsmuster auf dem Substrat nicht durch gezielte Abdeckung von Rasterpunkten mit Hilfe einer statischen oder dynamischen Maske erzeugt, sondern indem man individuell jedem zu belichtenden Rasterpunkt das Licht direkt über die Reflexion eines ansteuerbaren Mikrospiegels zuführt.

Dabei werden Anordnungen von Tausenden von sehr kleinen Spiegeln verwendet, wie sie zum Beispiel in modernen Bildprojektoren verwendet werden. Die sogenannten Micromirror-Arrays werden mit mikromechanischen Methoden gefertigt und sind voll funktionstauglich erhältlich. Jeder der Tausenden von Spiegeln auf einem solchen Array kann einzeln über eine Steuerung in seinem Neigungswinkel justiert werden. Dabei wird eine Lichtquelle so auf das Array von Spiegeln gerichtet, daß bei entsprechender Ausrichtung kein direktes Licht auf die hinter die Spiegel geschaltete Optik gelangen kann. Nur bei gezielter Ausrichtung eines Spiegels der Anordnung kann Licht gezielt auf die Optik reflektiert werden. Dabei werden Kontraste im Bereich von bis zu 1 : 300 erreicht, da nur sehr wenig Streulicht entsteht. Licht aus der Lichtquelle wird dann über die Neigung einzelner Spiegel aus dem Array in Richtung der Optik abgelenkt. Da jeder Spiegel einzeln ausrichtbar ist, können so einzelne, auch sehr kleine Punkte über das reflektierte Licht beleuchtet werden. Die Optik hat hier die Funktion, die Größe der hinter der Optik angeordneten zu belichtenden Punkte auf die gewünschte Größe zu justieren.

Eine Vorrichtung, mit der das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt durchgeführt wird, könnte daher wahlweise verschieden große einzelne Punkte belichten. Auch die Intensität des Lichtes und dessen Wellenlänge ist variabel. Ein besonderer Vorteil des Verfahrens ist es nämlich, daß die zu verwendenden Spiegel solches Licht effizient reflektieren, also kaum absorbieren, welches bei der Herstellung von Oligomeren aus Monomeren von entweder Nukleinsäuren, deren Analoga oder Peptidbausteinen, deren Analoga oder solchen Monomeren, die eine andere Art von Oligomeren ergeben, wie sie für die Hybridisierung mit Nukleinsäureoligomeren oder deren modifizierte Formen verwendet werden können. Daher kann das Verfahren zur Herstellung von allen Arten von heute und in Zukunft denkbaren Anordnungen von Oligomeren verwendet werden, welche über serielle photochemische Reaktionen hergestellt werden können. Diese Oligomer-Anordnungen haben in der Biotechnologie und Medizin ein Marktpotential von vielen Milliarden Deutsche Mark pro Jahr.

Die vorliegende Erfindung soll anhand der beigefügten Zeichnung näher erläutert werden.

Es zeigt:

Fig. 1 den schematischen Aufbau eines Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

In Fig. 1 ist eine Vorrichtung dargestellt, bei welcher das Licht der Lichtquelle A durch einen Filter B geleitet wird. Nach dem Durchtritt durch die Parallelisierungsoptik C wird das Licht auf das Micromirror-Array D. Die Anordnung der

Spiegel und deren Neigungswinkel werden mittels einer in der Figur nicht dargestellten Steuerung eingestellt und sorgen somit für die gewünschte Belichtung des Chips B. Überschüssiges Licht, welches nicht auf den Chip gelenkt werden soll, wird vom Absorber F geschluckt.

Dem Fachmann ist klar, wie die einzelnen Bauteile in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung anzuordnen sind. Auch die entsprechende Programmierung der Steuerung mittels Computerprogrammen ist dem Fachmann an sich bekannt.

Bezugszeichenliste

- A Lichtquelle
- B Filter
- C Parallelisierungsoptik
- D Micromirror Array
- F Absorber
- E Chip

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen, umfassend mindestens eine Lichtquelle, eine Anordnung von mehr als Einhundert kleinen Spiegeln und eine Steuerungseinheit, wobei durch den unabhängig voneinander ansteuerbaren Neigungswinkel jedes einzelnen Spiegels beliebige Belichtungsmuster auf der Reaktionsoberfläche erzeugbar sind.
2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle monochromatisches oder kontinuierliches Licht in einem Wellenlängenbereich von 100 bis 800 nm aussendet.
3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle ein Laser, eine Leuchtdiode, eine Metalldampflampe, eine Gasentladungslampe, eine Gasanregungslampe, eine Glühfadenlampe oder eine Lichtbogenlampe ist.
4. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zu belichtende Stoffe auf einem separaten Träger angeordnet sind.
5. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zu belichtende Stoffe auf einem separaten Träger angeordnet sind, wobei dieser Träger ein DNA-Chip, ein PNA-Chip oder ein Peptid-Chip ist.
6. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zusätzlich mindestens einen Detektor umfaßt.
7. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Detektoren derart angeordnet ist, daß dieser das zur Belichtung verwendete Licht erfaßt und/oder mindestens ein Detektor derart angeordnet ist, daß dieser das von den belichteten Stoffen reflektierte und/oder durch Fluoreszenz erzeugte Licht erfaßt und daß zur Lichtführung für die Detektoren gegebenenfalls Spiegel oder Anordnungen von einzeln ansteuerbaren Spiegeln vorgesehen sind.
8. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoren CCD-Detektoren und/oder CCD-Kameras sind.
9. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzeln ansteuerbaren Spiegel auf Lichtleiter, nämlich je eine Glasfaser eines Glasfaserbündels gerichtet sind, welche dann je auf einen bestimmten Punkt des eigentlichen Trägers ausgerichtet sind.
10. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden An-

sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Fokussierung des von den einzelnen Spiegeln reflektierten Lichts auf bestimmte Punkte des Reaktionsträgers eine Optik zwischen die Anordnung von Spiegeln und den Träger angeordnet ist.

11. Vorrichtung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle ein solches Spektrum von Wellenlängen emittiert, welches die Entschützung von Nukleotiden, Nukleotidanaloga und Peptid-Nukleinsäure Bausteinen zur Kettenverlängerung und zum Aufbau von Oligomeren bewirkt und daß zwischen dieser Lichtquelle und dem Substrat eine Anordnung von einzeln ansteuerbaren Spiegeln angeordnet ist, welche jeweils durch gezielte Ansteuerung selektiv Licht nur auf gezielt ausgewählte Punkte des Substrates ablenken und daß hinter den Spiegeln die Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, präzise und starr positioniert ist und daß die Festphase, auf welcher die Oligomersynthese stattfindet, in einer Kammer angeordnet ist, in die durch weitere Vorrichtungen die zur DNA oder PNA Synthese notwendigen Lösungen und/oder Reagenzien an diese Festphase heranführbar sind.

12. Vorrichtung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, einen separaten Träger anordnet.

13. Verfahren zur photolithographischen Belichtung von biologischen Stoffen, wobei man diese auf einer Oberfläche anordnet und mittels Licht, welches durch einzeln ansteuerbare Spiegel gezielt reflektiert wird und aus einer Lichtquelle stammt, welche auf die Anordnung von Spiegeln – nicht aber die zu belichtende Oberfläche – gerichtet ist, belichtet, wobei man jeden Punkt, auf welchen wahlweise von einem der Spiegel Licht reflektiert werden kann, unabhängig von den anderen Punkten belichtet, wobei man das Belichtungsmuster mittels einer Steuerungseinheit vorwählt.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, nämlich zur Belichtung von DNA- oder PNA-Chips, dadurch gekennzeichnet, daß man Licht der Wellenlängen verwendet, welches die Entschützung von Nukleotiden, Nukleotidanaloga und Peptid-Nukleinsäurebausteinen zur Kettenverlängerung und zum Aufbau von Oligomeren bewirkt und daß man zwischen dieser Lichtquelle und dem Substrat ein Bündel von Lichtleiterfasern anordnet, in welche jeweils durch gezielte Ansteuerung selektiv Licht eingekoppelt wird und daß man hinter dem Lichtleiterbündel die Festphase, auf der die Oligomersynthese stattfindet, präzise und starr positioniert und daß man die Festphase, auf welcher die Oligomersynthese stattfindet, in einer Kammer anordnet, in die man durch weitere Vorrichtungen die zur DNA oder PNA Synthese notwendigen Lösungen und/oder Reagenzien an diese Festphase heranführt.

15. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man nach erfolgter Oligomerisierung auf den DNA- oder PNA-Chips weiterhin die nachfolgenden Hybridisierungen mit einer Ziel-DNA durchführt.

16. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Durchführung des Verfahrens eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 verwendet.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

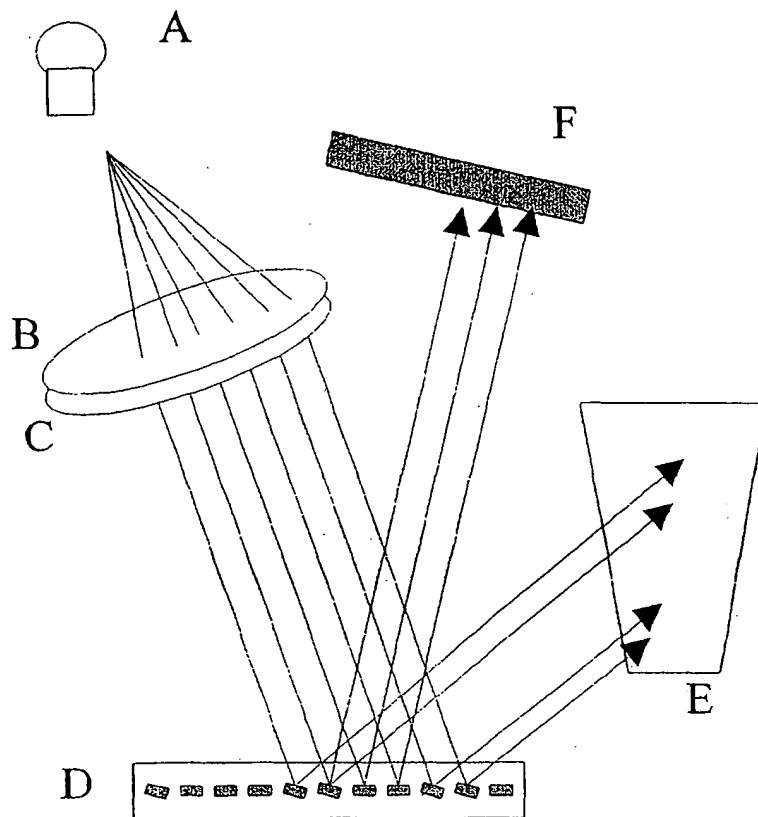


Fig.1